

轻度氧化低密度脂蛋白对巨噬细胞内质网应激的诱导作用及其信号通路

姚树桐^{1,2}, 杨娜娜¹, 宋国华^{1,2}, 桑 慧^{1,2}, 田 华¹, 张 颖¹, 秦树存^{1,2}

(泰山医学院 1. 动脉粥样硬化研究所, 2. 基础医学院, 山东省泰安市 271000)

[关键词] 内质网应激; 巨噬细胞; 轻度氧化低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化

目的 研究巨噬细胞泡沫化过程中轻度氧化低密度脂蛋白(mm-LDL)对巨噬细胞内质网应激的诱导作用及其信号通路。**方法** 体外培养鼠源 RAW264.7 巨噬细胞, 分别给予 mm-LDL (25、50 和 100 mg/L) 和衣霉素(TM) 处理 6、12 和 24 h。采用油红 O 染色观察细胞内脂质蓄积情况, 酶比色法测定细胞内总胆固醇含量, 免疫荧光细胞化学法观测转录激活因子 6(ATF6)核转位情况, 免疫印迹法检测内质网应激转导子 1(IRE1)磷酸化水平和 X 盒结合蛋白 1(XBP1)及内质网分子伴侣糖调节蛋白 78(GRP78)蛋白的表达, RT-PCR 检测 GRP78 mRNA 的表达。**结果** mm-LDL 呈浓度依赖性增加细胞内总胆固醇含量, 胞浆内可见大量油红 O 染色阳性脂质颗粒, 以 12 h 时最为显著; 与内质网应激诱导剂 TM 相似, mm-LDL 显著诱导 ATF-6 由胞浆向细胞核内转移, 并上调磷酸化 IRE1 及其下游信号分子 XBP1 和 GRP78 蛋白的表达, 且表达强度随着 mm-LDL 诱导浓度的增加而增强; 50 mg/L mm-LDL 处理组 GRP78 mRNA 的表达于作用后 6 h 即发生显著上调, 为对照组的 3.7 倍, 而蛋白表达水平也明显增加, 并于 12 h 达到高峰, 此后仍维持较高水平。**结论** mm-LDL 可呈剂量依赖性诱导 RAW264.7 巨噬细胞产生内质网应激, 激活 ATF6 和 IRE1 所介导的未折叠蛋白反应信号通路。

[基金项目] 山东省泰山学者岗专项基金(zd056, zd057)

[作者简介] 姚树桐, 硕士, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制及防治, E-mail 为 yst228@126.com。通讯作者秦树存, 博士, E-mail 为 shucunqin@hotmail.com。

(此文编辑 文玉珊)